

Olli Tynnenen, Hannu Haapasalo, Soili Kytölä ja Anders Paetau

Pahanlaatuisuusaste ei yksin riitä – molekyyli­tutkimukset tarkentavat gliomien diagnostiikkaa

Gliomat ovat primaareista aivokasvaimista yleisimpiä. Gliomien diagnostiikka perustuu kasvainten histologisiin piirteisiin ja molekulaarisiin muutoksiin. Vuonna 2016 päivitetty WHO:n aivokasvainluokitus tuo geneettiset muutokset osaksi kasvainten diagnoosia. Integroitu diagnoosi sisältää kasvaimen histologisen tyypin, pahanlaatuisuusasteen ja molekulaariset muutokset. Gliomien tärkeimmät molekyyli­muutokset ovat *IDH* (isositraattidehydrogenaasi) -geenin mutaatio ja 1p/19q-kodeleetio. Astrozytoomissa *IDH*-mutaatio erottaa suotuisan ennusteen kasvaimet omaksi ryhmäkseen. *IDH*-mutatoitumaton glioblastooma on gliomista tavallisin ja pahanlaatuisin. Paremman ennusteen oligodendrogliomassa on samanaikaisesti *IDH*-mutaatio ja 1p/19q-kodeleetio. H3 K27M -mutatoitunut keskiviivan glioma on uusi aggressiivinen gliomatyyppi. Molekyyli­muutoksiin perustuva luokittelu parantaa gliomien diagnostiikan tarkkuutta ja luo pohjan niiden tulokselliselle hoidolle.

Gliomat ovat yleisin aivokudoksesta lähtöisin oleva kasvaintyyppi. Gliomien luokittelu perustuu WHO:n keskus­hermoston kasvainten luokitukseen, jonka uusin versio julkaistiin vuonna 2016 (1). Aivokasvainten luokitus on vuosikymmenten ajan perustunut kasvainkudoksen mikroskooppiseen tutkimukseen. Siinä nähtävien histologisten piirteiden perusteella on määritetty kasvaimen tyyppi ja pahanlaatuisuusaste (erilaistumisaste, gradus). Nyt käytössä oleva WHO luokitus tuo ensimmäistä kertaa kasvainten molekulaariset muutokset histologisten piirteiden rinnalle määrittämään kasvaimen diagnoosia. Aivokasvaimen fenotyypin ja genotyypin yhdistävää määritelmää kutsutaan integroiduksi diagnoosiksi ja siihen kuuluvat histologinen tyyppi, pahanlaatuisuusaste (gradus I–IV) ja molekulaariset muutokset. Molekulaarisen määrittelyn tarkoituksena on muodostaa biologiselta käytäytymiseltään ja ennusteeltaan aiempaa yhtenäisempiä kasvainryhmiä. Tämä toivottavasti johtaa diagnostiikan tarkkuuden paranemiseen

ja helpottaa oikean hoidon valintaa sekä sen tehon arviointia.

Pahanlaatuisuusaste kertoo kasvaimen aggressiivisuudesta

Diffuusit gliomat ovat aivojen tukikudoksen kasvaimia, jotka kasvavat epätarkkarajaisesti terveeseen aivokudoksen seassa. Aikuisten diffuusit gliomat jaetaan astrozytoomiin ja oligodendrogliomiin. Astrozytoomat jakautuvat pahanlaatuisuusasteisiin (graduksiin) II–IV ja oligodendrogliomat graduksiin II–III (1, 2). Pahanlaatuisuusaste määritetään edelleen gliomissa ja useissa muissa kasvaintyypeissä histologisten kriteerien perusteella (muun muassa mitoosien määrä, nekroosin esiintyminen, **TAULUKKO 1**). Eräissä kasvaimissa molekyyli­muutos voi määrittää kasvaimen huonosti erilaistuneeksi riippumatta siitä, täyttyvätkö kaikki pahanlaatuisten kasvaimen histologiset kriteerit (esim. diffuusi keskiviivan glioma, H3-mutatoitunut, gradus IV). Pahanlaatuisuus-

TAULUKKO. Tavallisimmat diffuusit gliomat.

Kasvain	Gradus (pahanlaatuisuusaste)	Histologiset muutokset	Geneettiset muutokset
Astrozytoma, IDH-muta-toitunut	II	Tuma-atypia	IDH1/2-mutaatio, ATRX-mutaatio, TP53-mutaatio
Anaplastinen astrozytoma, IDH-muta-toitunut	III	Tuma-atypia, mitosis	IDH1/2-mutaatio, ATRX-mutaatio, TP53-mutaatio
Glioblastoma, IDH-muta-toitunut	IV	Tuma-atypia, mitosis, verisuoni-proliferaatio, nekroosi	IDH1/2-mutaatio, ATRX-mutaatio, TP53-mutaatio, CDKN2A/B-deleetio
Oligodendroglioma, IDH-muta-toitunut, 1p/19q kodeletoitunut	II	Tuma-atypia, harvat mitosis	IDH1/2-mutaatio, 1p/19q kodeleetio, TERT-mutaatio
Anaplastinen oligodendroglioma, IDH-muta-toitunut, 1p/19q kodeletoitunut	III	Tuma-atypia, runsas mitosis-aktiivisuus, verisuoni-proliferaatio	IDH1/2-mutaatio, 1p/19q kodeleetio, TERT-mutaatio
Glioblastoma, IDH-wild-type	IV	Tuma-atypia, mitosis, verisuoni-proliferaatio, nekroosi	EGFR-monistuma, TERT-mutaatio, +7/-10 kromosomimuutokset
Diffuusi keskiviivan glioma, H3 K27M-muta-toitunut	IV	Tuma-atypia, mitosis, verisuoni-proliferaatio, nekroosi, eivät ole välttämättömiä diagnoosiin	H3 K27M-mutaatio, ATRX-mutaatio, TP53-mutaatio

aste kertoo kasvaimen aggressiivisuudesta sekä potilaan ennusteesta ja on sen vuoksi tärkeä tekijä hoitopäätöksissä. Molekulaaristen muutosten kuten IDH-geenimutaation on havaittu jakavan kasvaimia ennusteeltaan erilaisiin ryhmiin myös saman histologisen tyypin ja pahanlaatuisuusasteen sisällä (1, 2). Tutkimusnäytön vahvistuttua IDH-mutaatio päätettiin ottaa mukaan WHO:n luokitukseen määrittelemään kasvaindiagnooseja.

Diffuuseille gliomille ominainen piirre on kasvaimen eteneminen pahanlaatuise mmaksi ajan mittaan. Molekyyllitasolla kyseessä on mutaatioiden ja muiden geneettisten muutosten kertymisestä kasvainsoluihin. Histologisesti eteneminen näyttäytyy pahanlaatuisuusasteen suurenemisena kasvaimen uusintaleikkauksen yhteydessä (esimerkiksi astrozytoma gradus II → gradus III).

IDH-mutaatio jakaa gliomat biologisesti ja ennusteellisesti

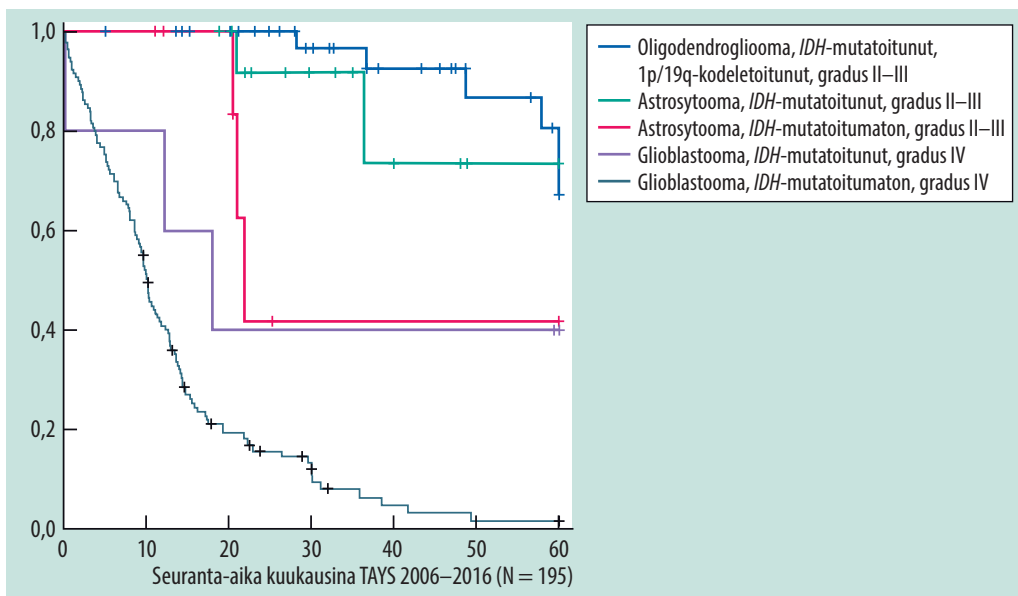
Isositraattidehydrogenaasi (IDH) 1 ja 2 -geenien mutaatiot ovat gliomien merkittävän biologisen markkeri. IDH1- tai IDH2-geenin mutaatio määrittää aivokasvaimen diffuusien gliomien ryhmään, sillä niitä ei esiinny muissa aivokasvaimissa (3). IDH-mutaatio on yleisin nuorten aikuisten gliomissa. Lasten ja yli 55-vuotiaiden

gliomissa IDH-mutaatiota esiintyy harvoin (4, 5). IDH-mutaatio on niin vahva suotuisa ennustetekijä gliomapotilailla, että se on otettu omaksi luokitteluperusteekseen gliomien WHO-luokituksessa (1). Diffuusit gliomat jaetaan IDH-mutatoituneisiin (IDH-mutant) ja IDH-mutatoitumattomiin (IDH-wildtype) kasvaimiin. Histologisilta piirteiltään samanlaisilla kasvaimilla voi olla erityyppinen taudinkulku ja ennuste, riippuen molekyyllimuutoksista (KUVA 1). Esimerkiksi potilaan, joka sairastaa IDH-mutatoitunutta glioblastoomaa, mediaani elossaoloaika on noin 2,5 vuotta, kun se mutatoitumatonta IDH-glioblastoomaa sairastavalla potilaalla on vähän yli vuoden (6).

Mikäli kasvaimen molekulaarista testausta ei voida tehdä tai sen tuloksena ei saada kasvaimen täsmällistä molekulaarista tyyppiä, voidaan diagnoosi jättää tarkemmin määrittämättömäksi eli käyttää liitetä NOS (not otherwise specified, esimerkiksi oligodendroglioma, NOS).

Astrozytoma on tavallisin IDH-mutatoitunut kasvain

Valtaosassa diffuuseista astrozytoomista on IDH-mutaatio, joka on mukana myös kasvaimen integroidussa diagnoosissa (esimerkiksi astrozytoma, IDH-mutatoitunut, gradus II).



KUVA 1. Glioomapotilaiden ennuste kasvaimen molekyyliityypin mukaan WHO 2016 -luokituksen perusteella, pahanlaatuisuusasteet II ja III on yhdistetty. Oligodendrogliomassa yhdistyvät suotuisat molekyyliomaleimat *IDH*-mutaatio sekä 1p/19q-kodeleetio ja se on ennusteeltaan paras diffuusi gliooma. *IDH*-mutatoitumaton astrozytooma lähenee ennusteeltaan glioblastoomaa, vaikka sen histologinen kuva vastaa pahanlaatuisuusasteita II–III. Aineisto käsittää TAYS:ssä diagnosoituja, WHO 2016 -luokituksen mukaisesti uudelleenluokiteltuja diffuuseja glioomia vuosilta 2006–2016.

Muita astrozytoomien tyypillisiä geenimuutoksia ovat *ATRX* (α -thalassemia/mental retardation syndrome, X-linked) ja *TP53*-geenien mutaatiot (1). Yleisin *IDH*-geenien mutaatio *IDH1* R132H voidaan määrittää helposti kudosteille immunohistokemiallisella värjäyksellä, muut *IDH1/2*-mutaatiot edellyttävät sekvensointia.

Mikäli astrozytoomasta ei geneettisissä tutkimuksissa löydy *IDH*-mutaatiota, se luokitellaan *IDH*-mutatoitumattomaksi (*IDH*-wildtype), mikä on huonomman ennusteen merkki (KUVA 1). Glioblastooma, *IDH*-mutatoitumaton, gradus IV on yleisin glioomatyyppi, ja se esiintyy tyypillisesti vanhalla iällä (mediaani ikä 62 vuotta). *IDH*-mutatoitumattomat hyvin erilaistuneet astrozytoomat (astrozytooma, *IDH*-wildtype, gradus II) ovat harvinaisia. Ennen diagnoosin asettamista on pyrittävä molekyylitutkimuksin sulkemaan pois muut hyvin erilaistuneet gliomat, joissa ei esiinny *IDH*-mutaatiota (muun muassa pilosyyttinen astrozytooma, ganglioglioma, ependymooma) (7). Anaplastinen astrozytooma, *IDH*-mutatoitumaton, gradus III on myös harvinainen, ja ky-

seessä on usein tilanne, jossa *IDH*-mutatoitumattoman glioblastooman biopsia ei ole histologisesti täysin edustava. Tällöin diagnostiikan apuna voidaan käyttää kuvantamislöydöstä ja muita molekyyliomaleimareita.

Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että histologinen pahanlaatuisuusaste on heikko ennusteellinen tekijä *IDH*-mutatoituneiden astrozytoomien ryhmässä. *IDH*-mutatoituneet anaplastiset astrozytoomat (gradus III) eroavat voimakkaamman solutypin ja suuremman mitosiaktiiviteetin perusteella gradus II astrozytoomasta, mutta niiden ennuste on samankaltainen (8). Histologisen pahanlaatuisuusasteen sijaan *IDH*-mutatoituneiden astrozytoomien ennusteelliseksi molekyyliomaleimareiksi on ehdotettu *CDKN2A/B*-geenien deleetiota, joka erottelee huonomman ennusteen kasvaimet (9).

Oligodendroglioma on diffuuseista gliomista hyväennusteisin

Oligodendroglioma on kasvain, jossa esiintyy samanaikaisesti *IDH*-mutaatio sekä kromosomikäsivarsien 1p- ja 19q-deleetiot (1p/19q-kode-

leetio, **KUVA 2**). Oligodendrogliooman ennuste on suotuisampi kuin astrozytooman (**KUVA 1**). Se on myös herkempi solunsalpaajahoidolle kuin astrozytooma. Oligodendroglioomat jaetaan histologisten piirteiden perusteella pahanlaatuisuusasteisiin (graduksiin) II–III.

Oligodendrogliooma määritellään molekyylimuutosten perusteella huolimatta siitä, että kasvaimessa voi histologisesti olla vaihteleva määrä myös astrozytoomaa muistuttavia alueita. Sen vuoksi 1p/19q-kodeleation testaus on tärkeä osa *IDH*-mutatoituneiden gliomien diagnostiikkaa. Oligodendroglioomissa ei yleensä esiinny *ATRX*- ja *TP53*-mutaatioita. Jos *IDH*-mutatoituneessa gliomassa todetaan immunohistokemiallisella testillä viitteet *ATRX*-ja/tai *TP53*-geenimutaatiosta, voidaan kasvain diagnosoida astrozytoomaksi myös ilman 1p/19q-testiä (10). Oligodendroglioomissa esiintyy myös telomeraasientsyymien geenin (*TERT*) promoottorialueen mutaatioita (11).

Oligodendrogliooman ja astrozytooman molekulaarisen määrittelyn myötä on voitu käytännössä luopua oligoastrozytooman diagnnoosista. Oligoastrozytooman määrittelemisen histologisesti oli vaikeaa, mikä johti huomattavaan vaihteluun diagnooseissa eri tutkijoiden välillä (12). Molekyylidiagnostiikan avulla (1p/19q, *ARTX*, *TP53*) lähes kaikki histologisesti sekä astrozyttisiä että oligodendrogliaalisia piirteitä ilmentävät kasvaimet voidaan luokitella oligoastrozytooman sijaan joko astrozytoomiksi tai oligodendrogliomiksi (13). Todellisista oligoastrozytoomista, joissa esiintyy myös molekulaarisesti astrozytoomaa ja oligodendrogliomaa vastaavia alueita, on julkaistu vain tapausselostuksia (14).

IDH-mutatoitumaton glioblastooma on yleisin gliooma

Glioblastooma on gliomista yleisin ja pahanlaatuisin. Niitä on noin puolet kaikista aikuisien diffuuseista gliomista. Valtaosassa (yli 90 %) glioblastoomista ei esiinny *IDH*-mutaatiota, jolloin kasvaimen integroitu diagnoosi on glioblastooma, *IDH*-mutatoitumaton, gradus IV. Noin 5 %:ssa glioblastoomista on *IDH*-mutaatio, ja nämä kasvaimet ovat yleensä kehitty-

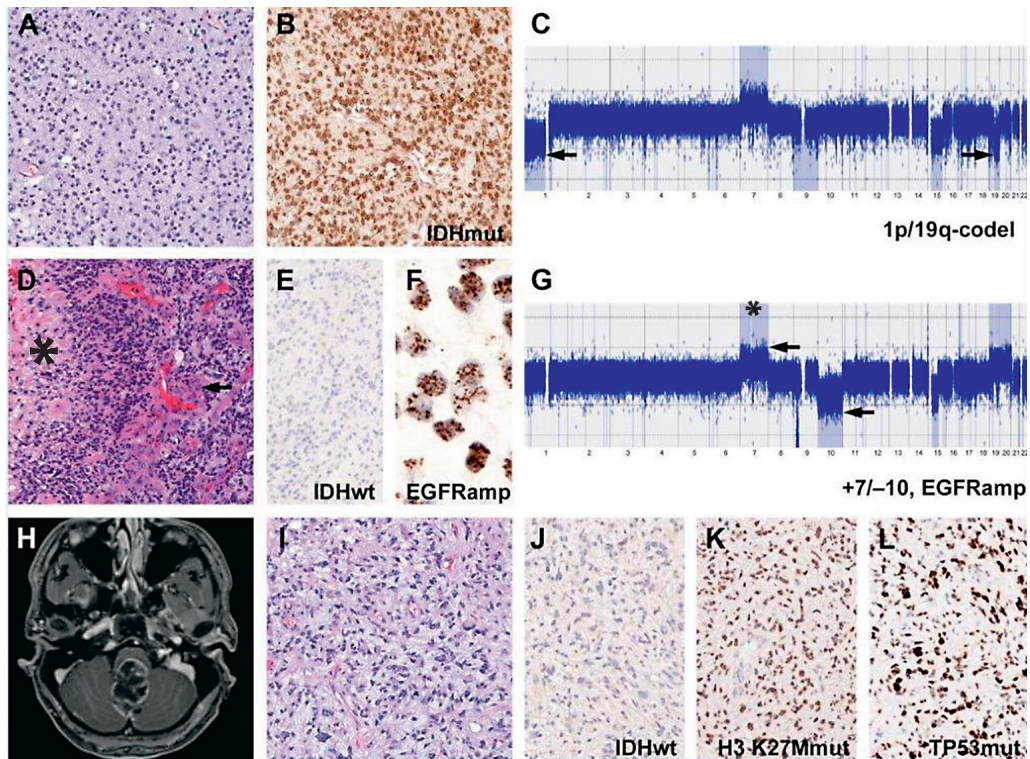
neet graduksen II–III astrozytoomien pohjalta (niin sanottu sekundaarinen glioblastooma).

IDH-mutatoitumattoman glioblastooman yleisimpiä geenimuutoksia ovat epidermaalisen kasvutekijän reseptorin geenin (*EGFR*) monistumat, *TERT*-geenin promoottorin mutaatiot sekä samanaikainen kromosomin 7 monistuma ja kromosomi 10:n deleetio (+7/-10, **KUVA 2**) (15). Näitä voidaan käyttää glioblastooman molekyylimarkkereina silloin, kun *IDH*-mutatoitumaton astrozytooma jää histologisiin perustein pahanlaatuisuusasteisiin II–III. Mikäli kasvaimessa on yksi tai useampi edellä mainituista molekyylimuutoksista, voidaan käyttää diagnnoosia diffuusi astrozyttinen gliooma, *IDH*-mutatoitumaton, glioblastooman molekyylityyppi, gradus IV (10).

MGMT (O⁶-metyyliiguanini-DNA-metyylitransferaasi) on DNA:n korjausentsyymi, jonka promoottorialueen metylaatio on glioblastooman tärkeä ennusteellinen tekijä. *MGMT*:n metyloituminen on *IDH*-mutatoitumattoman glioblastooman suotuisa ennustetekijä, ja se ennustaa myös parempaa vastetta temotsolomidisolunsalpaajahoidolle (16).

H3-mutatoitunut keskiviivan gliooma on aggressiivinen kasvain

Vuonna 2012 havaittiin, että erityisesti lasten aivorunkogliomissa esiintyy toistuvasti histonin H3 koodaavan geenin *H3F3A* (H3 histone, family 3A) -mutaatioita (17, 18). Aivorunkoglioomat on tunnettu pitkään aggressiivisesti käyttäytyvinä ja sijaintinsa vuoksi vaikeahoitoina kasvaimina. Histologisesti nämä kasvaimet ovat diffuusisti infiltroivia astrozytoomia, jotka edustavat graduksia II–IV. H3-mutaatio K27M on aggressiivisen kasvaimen markkeri silloin, kun kasvain ilmenee keskilinjassa (tyvitumakkeet, talamus, aivorunko, selkäydin) (1, 10). Sen vuoksi H3-mutatoituneet kasvaimet luokitellaan graduksien IV, vaikka ne eivät mikroskooppisesti täyttäisikään kriteerejä (nekroosi tai verisuoniproliferaatio). H3-mutatoituneissa gliomissa esiintyy lisäksi *TP53*- ja *ATRX*-mutaatioita, mutta ei *IDH*-mutaatioita (**KUVA 2**). H3-mutatoituneita keskiviivan gliomia esiintyy harvinaisena myös aikuisilla.



KUVA 2. Esimerkkejä gliomien molekyyli diagnostiikasta. A–C) Oligodendrogliooma gradus II. A) Pyörötumaisista oligodendrogliaalisista soluista muodostuva kasvain, hematoksyliini-eosiinivärjäys (H&E). B) Immunohistokemiallinen värjäys *IDH1* R132H -mutaation osoittavalla spesifisellä vasta-aineella. C) Molekyylikaryotyyppitys osoittaa kopiokulumäärän vähenemistä 1p- ja 19q-kromosomialeilla (nuolet, 1p/19q-kodeleetio). D–G) Glioblastooma, *IDH*-mutatoitumaton, gr IV. D) Solukas kasvain, jossa on nekroosia (*) ja verisuoniproliferaatiota (nuoli), H&E värjäys. E) Negatiivinen *IDH1* R132H -mutaatiivärjäys F) *EGFR*-geenimonistuman osoittava in situ -hybridisaatiotesti näyttää jopa kymmeniä *EGFR*-geenin kopioita yhdessä tumassa. G) *EGFR*-geenimonistuma (*) sekä kromosomien 7 ja 10 kopiokulumäärämuutokset (+7/-10, nuolet) näkyvät molekyylikaryotyyppityksessä. H–L) Diffuusi keskiviivan gliooma, H3 K27M-mutatoitunut, gradus IV. H) Takakuopassa sijaitseva kasvain magneettikuvassa. I) Gliooma, jossa on vahvaa soluatiypia ja mitotoosikuvioita, H&E värjäys. J) Negatiivinen *IDH1* R132H -mutaatiivärjäys. K) H3 K27M-mutaation osoittava immunohistokemiallinen värjäys on positiivinen kasvainsolujen tumissa. L) *TP53*-mutaatioon viittaava vahva positiivinen värjäystulos.

Molekyyli diagnostiikan menetelmät

IDH-mutaation osoittamiseksi tarvitaan molekyyli geneettisiä menetelmiä silloin, kun immunohistokemiallinen *IDH1*-geenin R132H-tulos on negatiivinen. *ATRX*- ja *TP53*-mutaatioita voidaan seuloa immunohistokemiallisilla testeillä, mutta ne eivät ole täysin spesifisiä mutaation suhteen. Mutaatioita voi etsiä näytteestä kohdennetusti esimerkiksi digitaalisella PCR:llä (19), mutta jos halutaan tutkia useita mutaatioita samanaikaisesti, on järkevämpää käyttää geenipaneelieja ja massiivista rin-

nakkaissekvensointia (NGS, next generation sequencing). NGS-menetelmässä voidaan käyttää parafinivalettua näytemateriaalia, ja se on riittävän herkkä myös pienten biopsianäytteiden mutaatiotestaukseen. Jopa stereotaktisesta neulabiopsianäytteestä voidaan saada riittävä määrä DNA:ta molekyyli geneettisiin tutkimuksiin, jos kasvainsolujen osuus näytteessä on vähintään noin 30 %.

Oligodendrogliooman 1p/19q-kodeleetiolle ei ole luotettavaa immunohistokemiallista testiä, joten sen toteamiseksi käytetään molekuläärisiä menetelmiä. 1p/19q-kodeleetio tarkoittaa kromosomien 1 ja 19 kokonaisten käsivarsien

puuttumista, joten testi tulisi valita siten, etteivät osittaiset deleetiot aiheuta vääriä positiivisia tuloksia. Nopeimmin 1p/19q-kodeleation voi selvittää fluoresenssi in situ -menetelmällä (FISH), tai vaihtoehtoisesti laajemmalla kopiolumäärämuutoksia tunnistavalla array-tutkimuksella (**KUVA 2**) tai MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) -menetelmällä (20).

RNA-sekvensoinnilla voidaan paneelilähteisesti löytää geenifuusioita, joita käytetään pilosyyttisen astrozytooman (*KIAA1549-BRAF* geenifuusio) ja ependymooman molekyylytyyppien diagnostisina markkereina (esimerkiksi ependymooma *RELA* fuusio-positiivinen). Glioblastoomissa esiintyy harvinaisina *FGFR*-, *MET*- ja *NTRK*-geenien fuusioita (21, 22).

MGMT-promottorialueen metyloinnin tutkimiseen voidaan tavallisesti käyttää useampaa erilaista menetelmää, jotka voidaan karkeasti jakaa suoraan tai epäsuorasti bisulfiittikonversion kautta metylaation tunnistaviin PCR-menetelmiin. Tutkittavia metylaatiokohtia on yleensä useampia, ja tulos voidaan ilmoittaa joko kvalitatiivisena tai kvantitatiivisena (23).

Metylaatioprofilointi on uusi menetelmä, jolla aivokasvaimen molekyylytyyppi voidaan määrittää DNA:n metylaatiota tutkimalla (24). Kasvaimen DNA:n metylaatio kartoitetaan 850 000 genomien metylaatiokohtaa mittaavalla sirulla. Tutkittavan kasvaimen metylaatioprofilia verrataan 2 800 kasvaimen verrokkiaineistoon, joka sisältää eri aivokasvaintyyppisiä. Koneoppimiseen perustuva algoritmi laskee kasvaimen metylaatioluokan, joita on 82 kappaletta. Ne ovat pääosin WHO-luokituksen kasvaintyyppisiä tai niiden molekulaisista alatyyppeistä. Metylaatioluokitus tunnistaa myös uusia molekulaisista kasvaintyyppisiä, joita ei sisällä WHO-luokitukseen. Metylaatioprofiloinnin heikkous on luokittelematta jäävien kasvainten suuri osuus, 12–44 % (24, 25).

WHO:n kasvainluokituksen tulevaisuudennäkymät

Aivokasvainten tutkimustiedon kumuloitumisen ja tutkimusmenetelmien kehittymisen kiihtyvä nopeus on johtanut siihen, että tiedot

Ydinasiat

- ▶ Gliomien diagnoosi määritetään paitsi histologisen tyypin ja pahanlaatuisuusasteen, myös molekulaaristen muutosten perusteella.
- ▶ Uusittu WHO-luokitus muodostaa kasvaimista biologisesti ja ennusteellisesti aiempaa yhtenäisempiä ryhmiä.
- ▶ *IDH*-mutaatio ja 1p/19q-kodeleetio ovat gliomien tärkeimmät molekyyli muutokset.
- ▶ Aivokasvainten molekyyli luokittelu luo pohjan kasvainten aiempaa täsmällisemmille ja molekulaarisesti kohdennetuille hoidoille.

erityisesti kasvainten molekyyli muutoksista kaipaivat päivitystä jo WHO-luokitusten ilmentymisen välisenä aikana. Sen vuoksi WHO-luokituksen valmistelussa mukana oleva asiantuntijaryhmä julkaiseekin päivityksiä, jotka sisältävät suosituksia käytännön diagnostiikkaan sekä ehdotuksia tulevaan WHO-luokitukseen (10). WHO-luokituksen seuraavan painoksen ilmestymistä on kaavailtu vuodelle 2020.

Lopuksi

WHO 2016 -luokitus on tuonut selkeyttä gliomien diagnostiikkaan ja luokitteluun. Molekulaariset menetelmät lisäävät diagnostiikan tarkkuutta ja vähentävät luokitteluvirheitä. Toisaalta tiukasti määritellyt molekulaariset kriteerit kasvainryhmille voivat aiheuttaa diagnostisia ongelmia silloin, kun tutkitut markerit jäävät negatiivisiksi.

Molekulaarisiin muutoksiin perustuva aivokasvainten luokittelu luo pohjan kasvainten aiempaa täsmällisemmälle hoidolle. Se antaa myös mahdollisuuden kohdennettujen lääkkeiden kehitykseen ja hoitotutkimuksiin biologisesti yhtenäisille kasvaintyypeille. ■

KIRJALLISUUTTA

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, ym. toim. World Health Organization histological classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC 2016.
- Haapasalo J, Hyartt A, Salmi M, ym. Gliomien diagnoosi ja ennuste – molekyyli-diagnostiikan mahdollisuudet. Duodecim 2014;130:893–901.
- Balss J, Meyer J, Mueller W, ym. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. Acta Neuropathol 2008;116:597–602.
- Hartmann C, Meyer J, Balss J, ym. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. Acta Neuropathol 2009;118:469–74.
- Robinson C, Kleinschmidt-DeMasters BK. IDH1-mutation in diffuse gliomas in persons age 55 years and over. J Neuropathol Exp Neurol 2017;76:151–4.
- Yan H, Parsons DW, Jin G, ym. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med 2009;360:765–73.
- Reuss DE, Kratz A, Sahm F, ym. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. Acta Neuropathol 2015;130:407–17.
- Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, ym. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. Acta Neuropathol 2015;129:867–73.
- Shirahata M, Ono T, Stichel D, ym. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. Acta Neuropathol 2018;136:153–66.
- Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, ym. CIMPACT-NOW: a practical summary of diagnostic points from round 1 updates. Brain Pathol 2019;29:469–72.
- Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, ym. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. N Engl J Med 2015;372:2481–98.
- Kros JM, Gorlia T, Kouwenhoven MC, ym. Panel review of anaplastic oligodendroglioma from European organization for research and treatment of cancer trial 26951: assessment of consensus in diagnosis, influence of 1p/19q loss, and correlations with outcome. J Neuropathol Exp Neurol 2007;66:545–51.
- Sahm F, Reuss D, Koelsche C, ym. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. Acta Neuropathol 2014;128:551–9.
- Huse JT, Diamond EL, Wang L, ym. Mixed glioma with molecular features of composite oligodendroglioma and astrocytoma: a true “oligoastrocytoma”? Acta Neuropathol 2015;129:151–3.
- Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, ym. Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma. Acta Neuropathol 2018;136:793–803.
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, ym. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 2005;352:997–1003.
- Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, ym. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. Nature 2012;482:226–31.
- Wu G, Broniscer A, McEachron TA, ym. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. Nat Genet 2012;44:251–3.
- Wang J, Zhao YY, Li JF, ym. IDH1 mutation detection by droplet digital PCR in glioma. Oncotarget 2015;6:39651–60.
- Bienkowski M, Wohrer A, Moser P, ym. Molecular diagnostic testing of diffuse gliomas in the real-life setting: a practical approach. Clin Neuropathol 2018;37:166–77.
- Ferguson SD, Zhou S, Huse JT, ym. Targetable gene fusions associate with the IDH wild-type astrocytic lineage in adult gliomas. J Neuropathol Exp Neurol 2018;77:437–42.
- Parker BC, Annala MJ, Cogdell DE, ym. The tumorigenic FGFR3-TACC3 gene fusion escapes miR-99a regulation in glioblastoma. J Clin Invest 2013;123:855–65.
- Hävik AB, Brandal P, Honne H, ym. MGMT promoter methylation in gliomas-assessment by pyrosequencing and quantitative methylation-specific PCR. J Transl Med 2012;10:36.
- Capper D, Jones DTW, Sill M, ym. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature 2018;555:469–74.
- Jaunmuktane Z, Capper D, Jones DTW, ym. Methylation array profiling of adult brain tumours: diagnostic outcomes in a large, single centre. Acta Neuropathol Commun 2019;7:2–8.

OLLI TYNNINEN, dosentti, osastonylilääkäri, patologian erikoislääkäri
ANDERS PAETAU, professori h.c., osa-aikainen osastonylilääkäri, patologian erikoislääkäri
 HUSLAB, patologian laboratorio

HANNU HAAPASALO, dosentti, osastonylilääkäri, patologian erikoislääkäri
 Fimlab Laboratoriot Oy, Patologia

SOILI KYTÖLÄ, dosentti, sairaalageneetikko
 HUSLAB, genetiikan laboratorio

SIDONNAISUUDET

Olli Tynnenen: Ei sidonnaisuuksia
Hannu Haapasalo: Ei sidonnaisuuksia
Soili Kytölä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Genetiikan konsultti, Yhtyneet Medix), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Incyte, Astra Zeneca)
Anders Paetau: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (HYKSIN Oy)

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT

Hanna Mäenpää ja Aki Laakso

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SUMMARY

Integration of histopathology and molecular methods improves diagnostic accuracy of gliomas

Diffuse gliomas are the most frequent primary brain tumours. The WHO classification of tumours of the central nervous system published in 2016 combines both the histological morphology and molecular information to define many tumour entities. Integrated diagnosis of brain tumours includes histological phenotype, WHO grade and molecular alterations. IDH-mutation and 1p/19q-codeletion are the most important molecular aberrations of gliomas. IDH-mutation is a favourable prognostic feature in astrocytomas. Glioblastoma IDH-wildtype is the most common and highly malignant diffuse glioma. Combined IDH-mutation and 1p/19q-codeletion is required for the diagnosis of oligodendroglioma, which carries the most favourable prognosis of diffuse gliomas. Diffuse midline glioma H3 K27M-mutant is a novel aggressively behaving glioma entity. Molecular classification of gliomas improves diagnostic accuracy and supports oncological treatment decisions.